

João Paulo Pereira Sousa

# Cardiotoxicidade Induzida por Fármacos Anti-Cancerosos

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,  
orientada pela Professora Doutora Sónia Alexandra Pinto Ribeiro Silva Santos e apresentada à  
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, João Paulo Pereira Sousa, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2008009917, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular. Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 16 de Julho de 2014.

as)

## Agradecimentos

Quero agradecer,

Em primeiro lugar, à minha família, em especial à minha mãe e à minha irmã, por toda a atenção, dedicação, paciência, por me aturarem em momentos de maior *stress*, por me ouvirem, por me apoiarem... Esta meta que acabei de atingir teria sido bem mais difícil sem vocês a meu lado.

Aos educadores, aos professores de todo o meu percurso escolar, aos professores da faculdade e à própria Faculdade de Farmácia enquanto instituição, quero agradecer por terem contribuído para quem sou hoje, para a minha formação e por me terem dado ferramentas para enfrentar “o mundo lá fora”.

À Professora Doutora Sónia Silva Santos pelo seu acompanhamento e orientação durante a realização da minha monografia.

## Índice

Lista de Abreviaturas .....	1
Resumo .....	3
<i>Abstract</i> .....	3
Introdução .....	4
Cancro .....	5
Fármacos anti-cancerosos.....	6
Cardiotoxicidade .....	7
Antraciclinas .....	9
Trastuzumab.....	10
Inibidores do VEGF.....	11
Monitorização e Detecção .....	12
Imagiologia funcional.....	12
Biomarcadores.....	15
Prevenção e Controlo.....	16
Cardioprotectores.....	17
Bibliografia .....	21

## Lista de Abreviaturas

5-HT<sub>3</sub> - 5-hidroxitriptamina

ADN - Ácido Desoxirribonucleico

ARAs II - Antagonistas dos Receptores de Angiotensina II

ARNE - Angiografia de Radionuclídeos de Equilíbrio

AV - Aurículo-Ventricular

BNP (*B-type natriuretic peptide*) - Peptídeo Natriurético tipo B

ECG - Electrocardiograma

ESMO - *European Society for Medical Oncology*

ETT - Ecocardiografia Transtorácica

FEVE - Fracção de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

HER-2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*) - Receptor tipo 2 do Factor de Crescimento Epidermal Humano

IC - Insuficiência Cardíaca

ICC - Insuficiência Cardíaca Congestiva

IECAs - Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

LVD (*Left Ventricular Dysfunction*) - Disfunção Ventricular Esquerda

PDGFR (*platelet-derived growth factor receptor*) - receptor do factor de crescimento derivado de plaquetas

RM - Ressonância Magnética

SCA - Síndromes Coronárias Agudas

Top2 - Topoisomerase II

VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) - Factor de Crescimento Endotelial Vascular

VEGF-A (*Vascular Endothelial Growth Factor A*) - Factor de Crescimento Endotelial Vascular A

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

VEGFR (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*) - Receptor do Factor de Crescimento  
Endotelial Vascular

## Resumo

O objectivo desta monografia é fazer uma revisão sobre os principais fármacos que, sendo usados em tratamento oncológico, possuem como um dos efeitos laterais conhecidos a cardiotoxicidade, bem como enumerar algumas das formas de monitorização da função cardíaca e nos casos necessários quais os métodos de prevenção e controlo das patologias cardíacas causadas por este tipo de fármacos.

## Abstract

*The aim of this monograph is to review the main drugs that, being used in cancer treatment, have cardiotoxicity as one of its known collateral effects, as well as to enumerate some ways of monitoring the cardiac function and when necessary the methods of prevention and control of cardiac disfunction caused by this kind of drugs.*

## Introdução

Com diagnósticos cada vez mais precoces e terapêuticas cada vez mais eficazes, a sobrevida global dos doentes com cancro tem aumentado nas últimas duas décadas. No entanto, a maior longevidade desses doentes permitiu a observação dos efeitos laterais a longo prazo da terapêutica oncológica, sendo a cardiotoxicidade um dos com maior impacto. Esta monografia foca-se em três das principais classes de agentes terapêuticos oncológicos usados e que induzem cardiotoxicidade, sendo estes as antraciclina, os anticorpos monoclonais e os inibidores da via de sinalização do factor de crescimento endotelial vascular (VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor*). É de realçar que, como na generalidade da população existe uma elevada prevalência de doenças cardiovasculares e factores de risco associados, os doentes podem ter *à priori* a reserva cardíaca comprometida mesmo antes do início do tratamento.<sup>1,2,3</sup>

Devido à longevidade, ao número de diagnósticos feitos, e às diversas ofertas terapêuticas, a incidência de cardiotoxicidade continua a aumentar e tem um forte impacto na qualidade de vida e na sobrevida global e, como tal, todos os doentes submetidos a quimioterapia devem ser previamente submetidos a uma avaliação cardiovascular. Torna-se essencial para os doentes com cancro a identificação precoce de eventos cardiotóxicos e a implementação de planos de monitorização adequados.<sup>4,5</sup>



## Cancro

A renovação celular que se processa diariamente no nosso organismo pode ser alvo de erros cromossómicos. Quando estes acontecem e os mecanismos de correcção e defesa falham, ocorre uma proliferação descontrolada de células podendo evoluir para uma massa neoplásica. Há duas características, denominadas promotoras, consideradas responsáveis pelo início deste processo e que levam ao desenvolvimento de seis capacidades biológicas associadas a células neoplásicas no geral. A primeira característica promotora corresponde ao desenvolvimento de uma instabilidade genómica e por isso surgem mutações espontâneas. Por vezes existem alterações genéticas transmissíveis que também são responsáveis por alterações no funcionamento normal da célula. A segunda característica promotora consiste num estado inflamatório promovido pelas células imunitárias inatas, que combatem infecções e participam na reparação de feridas, e que pode resultar num apoio indesejado ao desenvolvimento de capacidades biológicas que promovem a formação de células pré-malignas e malignas, assim como a progressão tumoral.

As seis capacidades biológicas associadas a células neoplásicas no geral são:

- Sinalização proliferativa sustentada
- Evasão a inibidores do crescimento
- Invasão e metástases
- Replicação ilimitada
- Indução da angiogénese
- Resistência à morte celular

Estas capacidades permitem à célula neoplásica sobreviver aos mecanismos de defesa, proliferar e disseminar.

Actualmente propõe-se duas novas capacidades biológicas para a generalidade das células neoplásicas:

- Alteração no metabolismo da energia celular (para conseguir suportar o crescimento celular e a proliferação)
- Evasão da destruição pelo sistema imunitário (evasão do ataque e eliminação pelas células imunitárias)

É com base nas capacidades biológicas conhecidas que os fármacos anticancerosos foram desenvolvidos e é nestes mecanismos que actuam. Desta forma tenta-se inibir a progressão da neoplasia e provocar a morte das células neoplásicas existentes.<sup>6</sup>

## Fármacos anti-cancerosos

Nesta monografia serão abordadas três das principais classes de agentes terapêuticos oncológicos usados e que induzem cardiotoxicidade: antraciclinas, anticorpos monoclonais contra factores de crescimento e inibidores da via de sinalização do VEGF, que são também anticorpos monoclonais contra receptores de factores de crescimento, impedindo a respectiva via de sinalização. Dos fármacos sistémicos com potencial cardiotoxíco, as antraciclinas e o trastuzumab (anticorpo monoclonal) são os mais extensivamente estudados.<sup>1,2</sup>

As antraciclinas são um antibiótico antineoplásico, sendo dos citostáticos com mais amplo espectro de actividade, e são a classe de fármacos anticancerosos cardiotoxícos mais citada e bem estudada. Têm sido usadas para tratar tumores sólidos e doenças hematológicas. O mecanismo de acção das antraciclinas envolve a ligação ao ácido desoxirribonucleico (ADN) e à topoisomerase II (Top2) para formar um complexo que activa a morte celular. Apesar de serem eficazes, o seu uso é limitado devido à cardiotoxicidade induzida dependente da dose do fármaco. A formação de radicais livres de oxigénio promove o aumento do stress oxidativo podendo ser um dos principais responsáveis por lesões nos cardiomiócitos. A antraciclina mais usada na clínica é a doxorubicina.<sup>1,2,7</sup>

Os anticorpos monoclonais são um dos exemplos mais bem conhecidos de terapêutica oncológica direccionada e são largamente usados. O trastuzumab tem sido um dos mais estudados e está aprovado para o tratamento de cancro da mama metastizado, com positividade para o receptor tipo 2 do factor de crescimento epidermal humano (HER-2, *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*), como terapêutica de primeira linha em combinação com paclitaxel (taxano) ou em monoterapia nas mulheres previamente tratadas com antraciclinas ou taxanos. O HER-2 é um importante mediador no crescimento celular descontrolado e encontra-se sobre-expresso em alguns tipos de cancro da mama. O

trastuzumab é um inibidor do receptor HER-2, impedindo a sua dimerização, essencial para a activação da respectiva via de sinalização proliferativa.<sup>1,5</sup>

O VEGF encontra-se expresso em todos os órgãos e tecidos e desempenha um importante papel na homeostase. No entanto, a angiogénese (formação de novos capilares a partir de pequenos vasos sanguíneos preexistentes) ocorre como resposta a factores de crescimento produzidos por tumores em evolução, nomeadamente o VEGF-A (*vascular endothelial growth factor A*) que ao actuar em receptores tirosina cinase, os VEGFR (*vascular endothelial growth factor receptor*) tipo 2, nas células endoteliais quiescentes, desencadeiam a sua proliferação. Níveis elevados de VEGF nos tumores estão associados a um aumento da vascularização tumoral, essencial para o crescimento tumoral, e a um consequente mau prognóstico. Neste âmbito têm sido desenvolvidos agentes direccionados anti-VEGF com o intuito de inibir a proliferação celular endotelial e a formação de novos vasos. Desta forma inibe-se a expansão da massa neoplásica. Como inibidores da via de sinalização do VEGF referem-se o Sunitinib e o Sorafenib que são conhecidos pela sua cardiotoxicidade.<sup>1,2,3,7</sup>

## Cardiotoxicidade

A cardiotoxicidade tem sido identificada como um dos efeitos secundários mais preocupantes de muitos fármacos anticancerosos uma vez que, dependendo da gravidade, pode ter um forte impacto na qualidade de vida e na sobrevida global do doente, independentemente do prognóstico oncológico. O desenvolvimento da cardiotoxicidade pode fazer-se sentir a curto ou longo prazo, podendo variar entre alterações subclínicas assintomáticas, incluindo alterações no electrocardiograma (ECG) e diminuição temporária da fracção de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), até situações clinicamente exuberantes e potencialmente fatais como a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e síndromes coronárias agudas (SCA). A manifestação da cardiotoxicidade pode ocorrer de forma subaguda, aguda ou crónica. A forma aguda ou subaguda é caracterizada pela ocorrência de alterações na repolarização ventricular e alterações no intervalo QT no ECG, por arritmias supraventriculares e ventriculares, ou por SCA e pericardite ou miocardite, podendo ser observada a qualquer momento até 2 semanas após término da terapêutica oncológica. Relativamente à forma crónica, esta é caracterizada por disfunção ventricular esquerda (LVD, *Left Ventricular Dysfunction*) sistólica e/ou diastólica assintomática que conduz a cardiomiopatia congestiva grave, podendo por sua vez induzir a morte. Com base no início

dos sintomas clínicos a cardiotoxicidade crónica pode ser diferenciada em dois subtipos delimitados pelo factor temporal. No primeiro subtipo os sintomas manifestam-se até um ano após o término da terapêutica oncológica, enquanto no segundo subtipo os sintomas se manifestam após mais do que um ano do término do tratamento.<sup>1,4</sup>

No geral, os efeitos secundários cardiovasculares podem ser inseridos em 5 categorias:<sup>4</sup>

1. Efeitos citotóxicos directos da quimioterapia e disfunção sistólica associada
2. Isquémia cardíaca
3. Arritmias (especialmente *torsade de pointes* induzida por fármacos que prolongam o intervalo QT)
4. Pericardite
5. Alterações na repolarização induzidas pela quimioterapia

Em cada doente pode existir uma predisposição para o desenvolvimento de cardiotoxicidade determinada pela interacção entre factores genéticos e ambientais. O risco familiar de doença coronária arterial ou ICC, a idade, o sexo e outros factores de risco como a dislipidémia, possíveis alterações na função ventricular esquerda ou arritmias têm sido associados a um risco aumentado de desenvolvimento de cardiotoxicidade. Para além disso, doentes tratados com terapêuticas oncológicas cardiotóxicas, costumam desenvolver múltiplos factores de risco tais como hipertensão, obesidade, dislipidémia, e síndrome metabólico, diminuindo ainda mais a reserva cardiovascular e aumentando a probabilidade de subsequente cardiotoxicidade.<sup>1,4</sup>

Com base na cardiotoxicidade induzida, os fármacos anticancerosos podem ser classificados como agentes tipo I ou agentes tipo II. Os agentes tipo I causam toxicidade directamente relacionada com a dose cumulativa e os danos são irreversíveis. Os agentes tipo II causam cardiotoxicidade não dependente da dose e os danos são normalmente reversíveis. Estes agentes tipo II podem ser usados durante anos até que os primeiros sinais de lesão cardíaca surjam e podem ser reintroduzidos após recuperação cardíaca. Alguns ensaios clínicos têm no entanto suscitado dúvidas sobre se as lesões causadas por estes agentes tipo II são realmente reversíveis e a combinação de agentes tipo I e tipo II na terapêutica oncológica tem sido associada a uma incidência de disfunção cardíaca superior à esperada.<sup>1,4,5</sup>

## Antraciclinas

O uso de antraciclinas tem sido largamente associado a complicações cardíacas visto que os doentes tratados com estes fármacos têm uma probabilidade cinco vezes maior de sofrerem uma diminuição na FEVE e insuficiência cardíaca (IC) crónica, quando comparados com doentes submetidos a um regime terapêutico sem antraciclinas. A cardiotoxicidade induzida por antraciclinas tem como principal factor de risco a dose cumulativa, estimando-se que, com base em análises retrospectivas de ensaios clínicos, se desenvolva IC numa incidência de 1,7% para uma dose cumulativa de 300 mg/m<sup>2</sup>, 4,7% para uma dose cumulativa de 400 mg/m<sup>2</sup>, 15,7% para uma dose cumulativa de 500 mg/m<sup>2</sup>, 26% para uma dose cumulativa de 550 mg/m<sup>2</sup> e 48% para uma dose cumulativa de 650 mg/m<sup>2</sup>.<sup>1,3,8</sup> A duração do tratamento também pode influenciar o risco de cardiotoxicidade durante ou após a terapêutica, sabendo-se que uma administração mais lenta demonstrou reduzir a gravidade das lesões cardíacas. Existe um risco mais elevado para doentes com idade superior a 65 anos e nos casos em que se administram concomitantemente grandes dosagens de radioterapia cardíaca ou outros agentes citotóxicos. Para além disso, outros factores de risco cardiovasculares que comprometam a reserva cardíaca, como hipertensão arterial ou antecedentes pessoais de episódios cardíacos isquémicos, podem aumentar a probabilidade de cardiotoxicidade pelas antraciclinas.<sup>1,3</sup>

A toxicidade aguda sintomática, desenvolvida pouco tempo após a administração de antraciclinas, é rara e quando acontece costuma estar associada a perturbações no ritmo cardíaco, variando desde alterações assintomáticas verificadas no ECG até ao bloqueio aurículo-ventricular (AV) com disfunção ventricular. É maioritariamente reversível, não é grave e não é dependente da dose. Na toxicidade crónica induzida por antraciclinas existe uma perda de cardiomiócitos que, apesar de poder ser tratada com uma terapêutica adequada à IC crónica, evolui muitas vezes de uma disfunção cardíaca assintomática para ICC irreversível. A cardiotoxicidade crónica é dependente da dose de antraciclinas e pode ocorrer de forma subclínica ou clínica e os sintomas podem desenvolver-se durante o primeiro ano de tratamento, normalmente nos primeiros 3 meses - início precoce - ou somente 10 a 20 anos após a administração - manifestação tardia. Na cardiomiopatia as antraciclinas são consideradas agentes tipo I uma vez que causam lesões irreversíveis que são dependentes da dose cumulativa.<sup>3,5</sup>

De acordo com estudos mais recentes, as lesões cardíacas induzidas por antraciclina ocorrem durante a infusão, ou precocemente após a administração do fármaco, mas a manifestação clínica da lesão pode surgir apenas vários anos após a exposição, uma vez que o coração possui mecanismos compensatórios, e só com a exaustão destes mecanismos e da reserva cardíaca é que surgem estas manifestações clínicas. O período de tempo entre a lesão e a sua manifestação depende da extensão da lesão e da capacidade do coração em responder aos danos causados por essa mesma lesão.<sup>3</sup>

## Trastuzumab

A cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumab é caracterizada por uma ICC sintomática e/ou por um declínio da FEVE assintomático. A prevalência de cardiomiopatia nos doentes submetidos a terapêutica com trastuzumab é de 1/3. Na cardiomiopatia o trastuzumab é considerado um agente tipo II dado que a cardiotoxicidade induzida não aparenta ser dependente da dose e é normalmente reversível com a descontinuação da terapêutica. O trastuzumab em monoterapia tem uma incidência de disfunção cardíaca entre 2% a 7%, quando combinado com paclitaxel entre 2% a 13% e quando combinado com antraciclina e ciclofosfamida até 27%.<sup>9,10</sup> As terapêuticas oncológicas direccionadas trouxeram esperança, para os doentes submetidos a terapêutica oncológica, na diminuição das morbidades associadas a este tipo de tratamento. No entanto, verificou-se que doentes tratados com trastuzumab têm um risco aumentado de cardiotoxicidade, que é agravado no uso concomitante ou em sequência da quimioterapia com antraciclina.<sup>1</sup> Quando associado a vinorelbina, gencitabina ou doxorubicina lipossomal, o trastuzumab não apresenta um risco significativo de cardiotoxicidade.<sup>5</sup>

Propõe-se que a cardiotoxicidade observada em doentes sob terapêutica com trastuzumab se deva à inibição do HER-2 com papel no crescimento normal, reparação e sobrevivência dos cardiomiócitos. Como potenciais factores de risco para a cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumab enumeram-se o uso de altas doses cumulativas de antraciclina (>300 mg/m<sup>2</sup>), alterações na FEVE, doenças cardíacas prévias, idade avançada e radiação ao tórax, estando doentes fumadores, com hipertensão, dislipidémia, diabetes e obesidade mais propícios a lesões cardíacas quando submetidos a terapêutica oncológica com trastuzumab. Apesar dos factores de risco, a radioterapia torácica concomitante com o trastuzumab é considerada clinicamente viável.<sup>3,4,5</sup>

## Inibidores do VEGF

O VEGF tem um papel fundamental na resposta dos cardiomiócitos a situações de stress, propondo-se que a inibição do mecanismo inerente por fármacos anti-VEGF possa ser responsável pela falha no mecanismo cardioprotector e consequente desenvolvimento de ICC.

O Sunitinib e o Sorafenib são inibidores da via de sinalização do VEGF que actuam inibindo receptores tirosina cinase, nomeadamente a família do VEGFR, assim como a família do receptor do factor de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR, *platelet-derived growth factor receptor*). A inibição dos VEGFR causa uma redução na permeabilidade capilar ocorrendo um aumento na pressão sanguínea, consequente hipertrofia do coração e subsequente ICC. A inibição dos PDGFR, para além de diminuir a angiogénese, diminui o crescimento e a sobrevivência dos pericitos. Os pericitos são células associadas à microvasculatura de vários tecidos que suportam a função microvascular e a sua perda conduz a uma disfunção microvascular coronária.

Apesar da eficácia na terapêutica oncológica, o uso do sunitinib e do sorafenib pode ser limitado nos casos que desenvolvam hipertensão ou LVD. O efeito destes fármacos na pressão sanguínea é dependente da dose e a magnitude do aumento da pressão sanguínea pode ser usada como marcador para a eficácia do fármaco. Estes inibidores induzem frequentemente a hipertensão com uma incidência de 19% a 47%, IC numa incidência de 3% a 8% e declínio da FEVE superiores a 10%, numa incidência superior a 28%, que pode evoluir a longo prazo para ICC.<sup>1,11,12,13,14</sup> No entanto, tem-se verificado uma melhoria da LVD após o fim do tratamento com os respectivos inibidores.

No caso do Sunitinib, doentes com historial de doença arterial coronária, IC, LVD e exposição prévia a antraciclinas, têm uma maior probabilidade de desenvolver cardiotoxicidade. Com base em ensaios de fase I e II onde foi usado o Sunitinib, 11% dos doentes tiveram eventos cardiovasculares, incluindo enfarte agudo do miocárdio, 28% experienciaram uma redução inferior a 10%, assintomática mas significativa, da FEVE e 47% desenvolveram hipertensão.<sup>11</sup> A IC induzida por este fármaco responde bem a possíveis tratamentos mas nos casos com uma redução significativa da FEVE deve ser efectuada uma monitorização adequada após o término do tratamento.

O Sorafenib tem uma incidência de disfunção cardíaca inferior à do Sunitinib, sendo maioritariamente reversível e responde aos tratamentos habituais. A hipertensão continua a ser um dos efeitos adversos mais comuns com uma incidência de 17% a 43% e o enfarte agudo do miocárdio ocorre em 2,9% dos doentes.<sup>15</sup> Nos casos de isquémia cardíaca deve ser considerada a interrupção temporária ou permanente do tratamento.

A inibição do gene RAF1 propõe uma possível explicação para a toxicidade induzida pelo Sorafenib. Este gene é responsável pela inibição de duas cinases pró-apoptóticas, ASK1 e MST2, que são importantes quando ocorrem lesões induzidas pelo stress oxidativo. A deleção do RAF1 conduz a um coração dilatado e hipocontráctil com um aumento na apoptose dos cardiomiócitos.<sup>1,3,4</sup>

## Monitorização e Detecção

Apesar de só um subgrupo desenvolver cardiotoxicidade, de todos os doentes submetidos a terapêutica oncológica, é necessário que todos sejam submetidos a uma prévia avaliação exaustiva do historial médico, assim como a exames físicos completos, para se poder estratificar os doentes de acordo com a situação de risco.<sup>2,4</sup> Só desta forma será possível adequar e otimizar a monitorização da função cardíaca, que deve ser realizada frequentemente nestes doentes, e assim evitar, ou pelo menos minimizar, os efeitos cardiotóxicos muitas vezes tardios e potencialmente graves induzidos por estes fármacos.<sup>2,3</sup>

## Imagiologia funcional

Os adultos saudáveis possuem uma boa reserva cardíaca e só quando ocorre uma quantidade crítica de lesão no miocárdio é que se torna detectável a cardiotoxicidade. A imagiologia funcional desempenha um papel importante na identificação de doentes com lesão cardíaca ou potencialmente em risco.<sup>3</sup>

A medição da FEVE consiste no *backbone* da monitorização cardíaca e é considerada um dos preditores de cardiotoxicidade mais importantes, mesmo não havendo consenso internacional relativamente à frequência e ao seu método de avaliação.<sup>3,4</sup> A FEVE é por isso uma das referências mais comuns para avaliação da função cardíaca antes de se iniciar a terapêutica oncológica, sendo normalmente avaliada por ecocardiografia transtorácica



(ETT), angiografia de radionuclídeos de equilíbrio (ARNE) ou, ocasionalmente, ressonância magnética (RM) cardíaca.<sup>2,4</sup>

A ecocardiografia é uma técnica globalmente disponível, relativamente barata e não tem radiação ou efeitos secundários. O ecocardiograma transtorácico permite a avaliação morfológica e funcional do coração. As medidas volumétricas e a fracção de ejeção podem ser obtidas com uma aceitável reprodutibilidade, enquanto a avaliação da função diastólica se encontra sujeita a uma maior variabilidade intra e inter-observador mas não deixa de ser importante dado que quase metade dos casos de IC ocorre com uma fracção de ejeção normal.<sup>2,3</sup> Nos casos em que existam factores de risco cardiovascular, nomeadamente idade superior a 60 anos e doença cardiovascular e radiação mediastinal prévias, a FEVE deve ser avaliada por ecocardiografia com Doppler. Esta técnica permite não só avaliar a morfologia e função cardíacas, mas também o fluxo sanguíneo e o movimento dos tecidos cardíacos.<sup>4</sup>

A ARNE é uma técnica globalmente disponível e com resultados reprodutíveis mas expõe os doentes a radiação de ionização e fornece informação limitada relativamente à função diastólica e valvular, apresentando baixa sensibilidade no diagnóstico e baixo valor preditivo na detecção de lesões subclínicas do miocárdio. A exposição dos doentes à radiação de ionização contribui para o aumento da dose cumulativa de radiação, principalmente quando é necessário uma monitorização regular do doente.<sup>2</sup>

A RM cardíaca, apesar de ser a técnica mais precisa e reprodutível na medição da função cardíaca e na caracterização do tecido cardíaco, tem uma baixa disponibilidade associada ao seu alto custo. Para além de determinar o volume cardíaco e a fracção de ejeção de forma muito precisa, também pode detectar inflamação do miocárdio e cicatrizes no tecido cardíaco resultantes da cardiotoxicidade.<sup>2,3</sup>

A seguir ao início do tratamento, são recomendadas mais avaliações da FEVE após administração de metade da dose definida ou, no caso específico da doxorubicina, após se administrar uma dose cumulativa de 300 mg/m<sup>2</sup>, diminuindo para 240 mg/m<sup>2</sup> no caso de doentes com mais de 60 anos. No fim do tratamento a avaliação da FEVE deve ser feita pelo menos aos 3, 6 e 12 meses seguintes.<sup>4</sup> Nas terapêuticas com trastuzumab, o *Canadian Trastuzumab Working Group* recomenda que a FEVE seja avaliada por ecocardiografia ou ARNE a cada 3 meses durante todo o período de tratamento. Após o tratamento é recomendado o *follow-up* anual apenas nos doentes com sintomas cardíacos ou declínio da FEVE.<sup>16</sup> A redução em mais de 20% da FEVE relativamente à *baseline* requer uma reavaliação

ou descontinuação da terapêutica assim como um maior acompanhamento clínico do doente.<sup>4</sup>

Para além de reduções na FEVE, a cardiotoxicidade também se pode manifestar como arritmias que podem ser monitorizadas com recurso ao ECG. O *Holter* e o *Event Loop Monitor* são úteis na monitorização de doentes com síncope presumivelmente relacionada com uma arritmia. O aumento do intervalo QT é também um efeito secundário dos fármacos oncológicos cada vez mais reconhecido.<sup>2</sup>

A seguinte tabela foi adaptada<sup>2</sup> e resume alguns dos exames usados para monitorização/diagnóstico da cardiotoxicidade induzida pela terapêutica oncológica.

<b>Exame de Diagnóstico</b>	<b>Avaliação</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
<b>RM Cardíaca</b>	FEVE; Estrutura Cardíaca; Função sistólica e diastólica	Mais precisa e reprodutível; Caracterização do tecido (edema, cicatriz); Versátil	Onerosa; Contraste com gadolínio contra-indicado na Insuficiência Renal Crónica grave; Pouco disponível; Morosa
<b>ECG</b>	Arritmia; Prolongamento do intervalo QT	Execução fácil; Económico; Muito disponível	Informação limitada da estrutura cardíaca e da função sistólica e diastólica
<b>Ecocardiograma</b>	FEVE; Estrutura Cardíaca; Função sistólica e diastólica	Económico; Muito disponível; Versátil	Variabilidade inter e intra-observador
<b>Holter</b>	Arritmia	Execução fácil; Económico; Muito disponível	Informação limitada da estrutura cardíaca e da função sistólica e diastólica
<b>ARNE</b>	FEVE; Função sistólica	Reprodutível; Muito disponível	Informação limitada na função diastólica e valvular; Baixa resolução temporal e espacial; Exposição a radiação

## Biomarcadores

Para além das técnicas habitualmente usadas, são procurados meios de diagnóstico mais sensíveis que permitam detectar marcadores e sinais precoces de cardiotoxicidade subclínica, de modo a evitar que a lesão cardíaca se evidencie e seja irreversível.<sup>2</sup> Neste sentido têm surgido biomarcadores cardíacos que podem permitir uma detecção mais sensível da lesão cardíaca, e consequentemente, permitem identificar mais, e de forma mais precisa os doentes em risco.<sup>3</sup>

São vários os biomarcadores que têm sido avaliados no sangue com vista a detectar de forma mais precoce as lesões cardíacas induzidas pelos fármacos anticancerosos. Um dos biomarcadores detectados no sangue é a troponina cardíaca, proteína responsável por regular a actina e a miosina, proteínas que fazem parte integral de filamentos que interactivam para realizar a contracção muscular.<sup>2</sup> A troponina cardíaca, nomeadamente a troponina I e T, é normalmente indetectável mas aumenta 2 a 3 horas após ocorrência de lesão cardíaca significativa.<sup>2,3,17</sup> No entanto, é necessário avaliar a extensão desse aumento uma vez que alguns estudos têm demonstrado que a troponina pode ser detectada após situações de aumento do *stress* cardíaco, tais como taquicardia, hemorragia, sépsis e até mesmo exercício físico. Deste modo, pequenas elevações nos valores de troponina devem ser melhor interpretadas como indicação de lesão transitória do miocárdio, podendo-se esperar uma completa recuperação. Apesar do referido, alguns agentes oncológicos podem inibir a recuperação celular de tal forma que, mesmo pequenas elevações na troponina, podem indicar uma lesão permanente.<sup>17,18</sup>

Outro biomarcador que pode ser detectado no sangue é o peptídeo natriurético tipo B (BNP, *B-type natriuretic peptide*), uma hormona primeiramente identificada no cérebro, mas é primariamente libertada dos ventrículos após *stress* cardíaco.<sup>2</sup> Pode ocorrer por diminuição na contractilidade, aumento do enchimento do ventrículo ou ambos.<sup>19</sup> Apesar do BNP poder reflectir um aumento do *stress* do miocárdio, vários estudos têm demonstrado falta de sensibilidade e especificidade e como tal o seu valor na identificação de lesões cardíacas subclínicas continua incerto.<sup>19,20</sup>

Para além dos dois biomarcadores referidos, são também conhecidos marcadores inflamatórios, como a proteína C-reactiva e citocinas pró-inflamatórias, que se sabe estarem envolvidos tanto na lesão do miocárdio como na sua reparação, mas não são específicos do

coração e, como tal, alterações nestes biomarcadores podem ser difíceis de interpretar sendo inconclusivas.<sup>20,21,22</sup>

Em suma, os biomarcadores podem fornecer informação relativamente à patogénese da IC ou podem ser úteis na estratificação do risco, no diagnóstico da IC, ou na monitorização da terapêutica. A medição dos biomarcadores no sangue é uma técnica minimamente invasiva, mais barata do que o ecocardiograma e a interpretação dos resultados não depende da perícia do operador. Os biomarcadores continuam a ser investigados de forma a se poder interpretar da forma mais correcta os resultados obtidos.<sup>4</sup>

Actualmente tem sido usado em alguns ensaios clínicos a conjugação da avaliação da FEVE juntamente com a medição regular dos biomarcadores. Este método provou ser razoável na detecção da cardiotoxicidade induzida por fármacos potencialmente cardiotoxícos, mas continua por se provar a sua utilidade na previsão da cardiotoxicidade a longo prazo e, como tal, não é um método universalmente aceite na prática clínica diária.<sup>23</sup>

## Prevenção e Controlo

Associada à importância da monitorização e detecção das lesões cardíacas, surge a necessidade de prevenção e controlo da cardiotoxicidade induzida pela terapêutica oncológica, de modo a se limitar e até mesmo evitar as possíveis lesões cardíacas.<sup>2</sup>

Com base no historial médico, nas alterações dos exames e/ou nos níveis de biomarcadores cardíacos, é possível determinar quais os doentes suspeitos de sofrerem de cardiotoxicidade, assim como os doentes que se encontram com um moderado a alto risco de a desenvolverem. Nesta situação pode ser necessário um tratamento oncológico alternativo, a administração de cardioprotectores para profilaxia e tratamento, e também a redução de riscos cardiovasculares, seguindo *guidelines* como as da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) que sugerem o controlo da pressão arterial, reduzir os níveis lipídicos, deixar de fumar e modificar o estilo de vida.<sup>2,24</sup>

Nos tratamentos oncológicos com antraciclina, limitar a dose cumulativa destes fármacos aparenta ser a forma mais eficaz de redução do risco de cardiotoxicidade. Em alternativa podem-se substituir os fármacos usados por outros menos cardiotoxícos, como por exemplo substituir a doxorrubicina por epirrubicina, ou então usar formulações

lipossomais que vão permitir uma entrega do fármaco especificamente direccionada para o alvo pretendido.<sup>2</sup>

Outros procedimentos incluem evitar ou minimizar o uso de outros fármacos prolongadores do intervalo QT (como por exemplo os antagonistas dos receptores 5-HT<sub>3</sub> (5-hidroxitriptamina), uma classe de fármacos usada frequentemente para prevenir as náuseas e os vómitos induzidos pela quimioterapia, e anti-histamínicos), minimizar a exposição cardíaca a radiação, controlar e tratar as comorbilidades e corrigir desequilíbrios electrolíticos.<sup>2</sup>

### Cardioprotectores

Com base em *guidelines* para o tratamento da IC, o uso de cardioprotectores é indicado para doentes que apresentem sintomas de IC ou diminuição da FEVE e para doentes que estejam a receber terapêutica oncológica caso apresentem um declínio assintomático da FEVE. Segundo recomendações, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), ou os antagonistas dos receptores de angiotensina II (ARAs II), podem ser usados em combinação com bloqueadores adrenérgicos  $\beta$  para preservar a função cardíaca e prevenir a IC sintomática, nos casos em que a FEVE diminui para menos de 50%.<sup>2,16,24,25,26</sup>

Actualmente existem diversos ensaios clínicos aleatorizados e controlados a avaliar o efeito dos cardioprotectores nos doentes oncológicos. De acordo com vários estudos já realizados, e apesar das diferenças entre esses estudos, é evidente que na maioria dos casos, a utilização de cardioprotectores, nomeadamente IECAs, ARAs II e bloqueadores adrenérgicos  $\beta$ , se encontra associada a uma menor incidência de efeitos adversos cardíacos, hospitalização e morte. A utilização de cardioprotectores aparenta ser uma promissora alternativa a alterações ou interrupção da terapêutica oncológica. Para cada doente é necessário escolher um cardioprotector adequado à sua situação, sendo também importante o intervalo de tempo entre o fim da terapêutica oncológica e o início do tratamento para a IC, sabendo-se que ao fim de 6 meses já não se consegue obter uma recuperação completa da FEVE. É assim reforçada a importância de uma monitorização contínua do doente, mesmo após o término da terapêutica oncológica.<sup>27</sup>

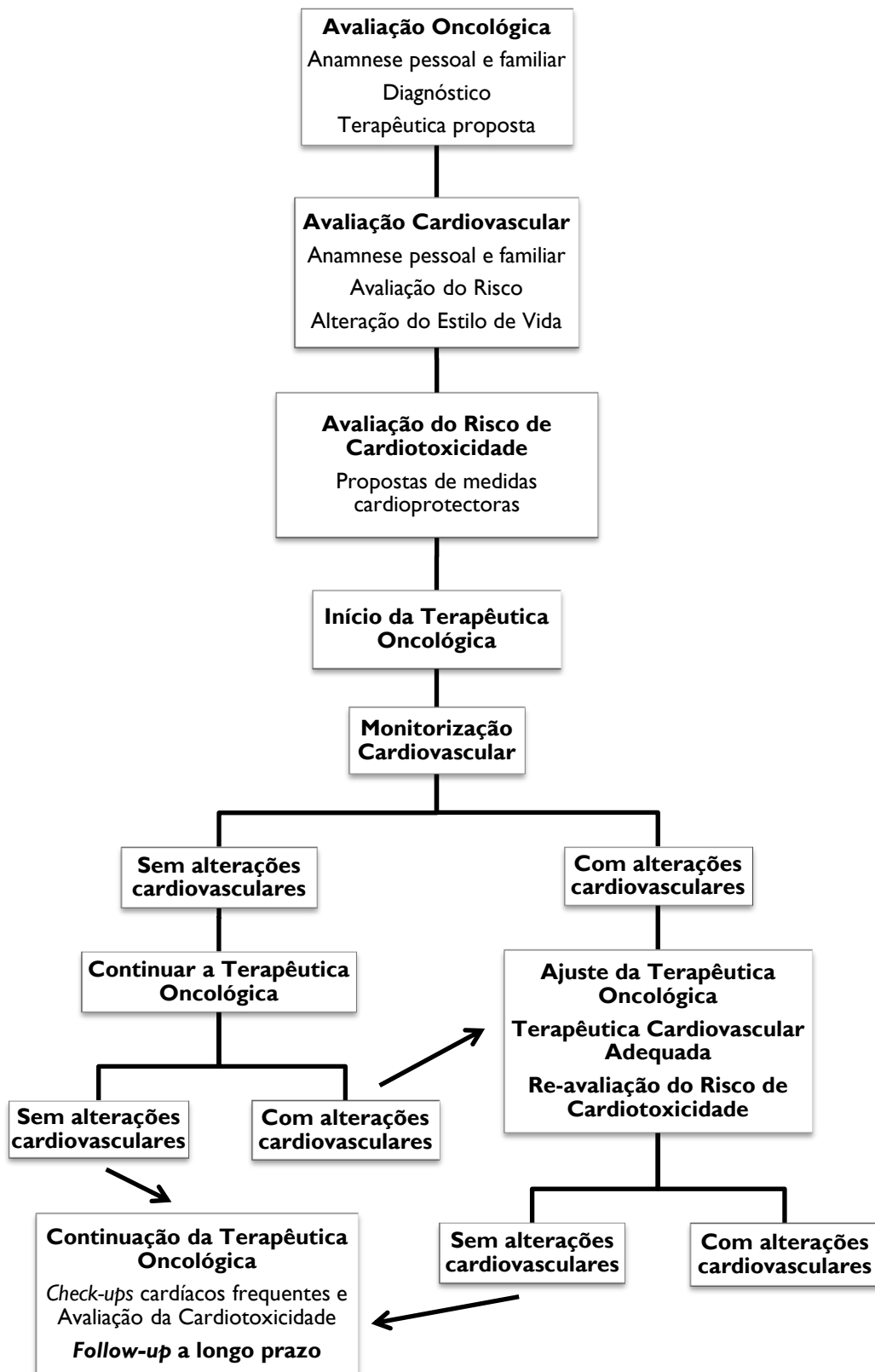
A seguinte tabela foi adaptada<sup>4</sup> e resume alguns dos efeitos cardiotoxicos mais comuns e o resultado que se consegue obter pela utilização de certos fármacos cardioprotectores.

<b>Cardiotoxicidade</b>	<b>Terapêutica</b>	<b>Resultados</b>
IC	IECAs; ARAs II; Bloqueadores adrenérgicos $\beta$	Inversão da remodelação cardíaca; Recuperação da função cardíaca; Maior longevidade
Hipertensão	IECAs; ARAs II	Prevenção de proteinúria; Restauo da pressão arterial normal
Cardiomiopatia	IECAs	Protegem e atrasam a progressão da cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia
Disfunção Ventricular	IECA (Enalapril); Bloqueador adrenérgico $\beta$ (Carvedilol)	Preservação e recuperação parcial ou completa da função sistólica do ventrículo esquerdo
Tromboembolismo	Anticoagulantes: Varfarina ou Heparina de Baixo Peso Molecular	Restauo da função endotelial normal

A avaliação do impacto dos cardioprotectores tem-se realizado com foco na utilização de antraciclinas e trastuzumab mas é necessário que se façam mais estudos relativamente a outros fármacos usados na terapêutica oncológica. De igual importância é a necessidade de avaliar se os efeitos cardioprotectores podem ser optimizados na profilaxia ou após o tratamento oncológico.<sup>2</sup>

Nos casos de doentes com IC avançada, é normalmente necessário medidas adicionais como a administração de diuréticos, digoxina e antagonistas da aldosterona. Nos doentes com IC em fase terminal e com sintomas refractários em repouso, apesar do melhor tratamento e sem evidência de recorrência de cancro, pode ser considerado a aplicação de um *pacemaker* ou até mesmo a realização de um transplante cardíaco.<sup>26</sup>

Para finalizar é apresentado na página seguinte uma adaptação de um Algoritmo para Monitorização da Cardiotoxicidade<sup>4</sup> como sugestão do procedimento a adoptar nos doentes oncológicos.



## Conclusão

Com base na cardiotoxicidade induzida pelos fármacos anticancerosos, principalmente naquela a longo prazo, torna-se vital identificar em cada doente os factores de risco e os sinais precoces dessa mesma cardiotoxicidade. Nos fármacos há muito usados na terapêutica oncológica, como as antraciclinas e o trastuzumab, estas questões já se encontram melhor esclarecidas mas, para terapêuticas mais recentes, é necessária uma monitorização mais frequente e aprofundada assim como um prolongamento do tempo de *follow-up*. Torna-se fundamental melhorar os métodos de imagiologia funcional disponíveis assim como desenvolver novos biomarcadores cardíacos para que se possa detectar o mais precocemente possível os doentes com alto risco de complicações cardíacas. Este passo torna-se de extrema importância para minimizar o risco cardíaco de novos fármacos devido ao desconhecimento do seu mecanismo fisiopatológico e ao grau de reversibilidade dos efeitos adversos.

A administração de cardioprotectores tem demonstrado bons resultados tanto na profilaxia como na reversibilidade das lesões induzidas pela cardiotoxicidade dos fármacos anticancerosos, contribuindo assim para a diminuição da morbilidade e mortalidade prematuras.

É do senso comum que é necessário cada vez mais uma cooperação entre cardiologistas e oncologistas de modo otimizar a terapêutica oncológica sem comprometer a função cardíaca a longo prazo. São necessários mais estudos para que se possa providenciar uma adequada monitorização cardiovascular e efectuar o controlo dos sobreviventes oncológicos.<sup>2,3</sup>



## Bibliografia

- 1 - HAHN, V. S.; LENIHAN, D. J.; KY, B. - **Cancer Therapy-Induced Cardiotoxicity: Basic Mechanisms and Potencial Cardioprotective Therapies.** J. Am. Heart Assoc., 3(2):e000665 (2014). DOI: 10.1161/JAHA.113.000665
- 2 - TRUONG, J.; YAN, A. T.; CRAMAROSSA, G.; CHAN, K. K. W. - **Chemotherapy-induced Cardiotoxicity: Detection, Prevention and Management.** Canadian Journal of Cardiology, Accepted Manuscript (2014). DOI: 10.1016/j.cjca.2014.04.029
- 3 - ADES, F.; ZARDAVAS, D.; PINTO, A. C.; CRISCITIELLO, C.; AFTIMOS, P.; AZAMBUJA, E. - **Cardiotoxicity of systemic agents used in breast cancer.** The Breast (2014). DOI: 10.1016/j.breast.2014.04.002
- 4 - BERARDI, R.; CARAMANTI, M.; SAVINI, A.; CHIORRINI, S.; PIERANTONI, C.; ONOFRI, A.; BALLATORE, Z.; DE LISA, M.; MAZZANTI, P.; CASCINU, S. - **State of the art for cardiotoxicity due to chemotherapy and to targeted therapies: A literature review.** Critical Reviews in Oncology/Hematology, 88 (2013) 75–86. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.02.007
- 5 - ADÃO, R.; DE KEULENAER, G.; LEITE-MOREIRA, A.; BRÁS-SILVA, C. - **Cardiotoxicity associated with cancer therapy: pathophysiology and prevention.** Rev. Port. Cardiol. (2013). DOI: 10.1016/j.repc.2012.11.002
- 6 - HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. - **Hallmarks of Cancer: The Next Generation.** Cell, 144(5) (2011) 646–674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013
- 7 - BEGONHA, R.; AZEVEDO I. - **Citostáticos.** In: GUIMARÃES, S.; MOURA, D.; DA SILVA, P. S. - Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas: Manual de Farmacologia e Farmacoterapia. 5ª Ed. Porto: Porto Editora, 2006. ISBN 972-0-06029-8 p. 822-842.
- 8 - SWAIN, S. M.; WHALEY, F. S.; EWER, M. S. - **Congestive Heart Failure in Patients Treated with Doxorubicin: A Retrospective Analysis of Three Trials.** Cancer, 97(11) (2003) 2869-2879.

- 9 - SEIDMAN, A.; HUDIS, C.; PIERRI, M. K.; SHAK, S.; PATON, V.; ASHBY, M.; MURPHY, M.; STEWART, S. J.; KEEFE, D. - **Cardiac Dysfunction in the Trastuzumab Clinical Trials Experience.** *Journal of Clinical Oncology*, 20 (2002) 1215–1221.
- 10 - SUTER, T. M.; PROCTER, M.; VAN VELDHIJSEN, D. J.; MUSCHOLL, M.; BERGH, J.; CARLOMAGNO, C.; PERREN, T.; PASSALACQUA, R.; BIGHIN, C.; KLIJN, J. G. M.; AGEEV, F. T.; HITRE, E.; GROETZ, J.; IWATA, H.; KNAP, M.; GNANT, M.; MUEHLBAUER, S.; SPENCE, A.; GELBER, R. D.; PICCART-GEBHART, M. J. - **Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial.** *Journal of Clinical Oncology*, 25 (2007) 3859–3865. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.1611
- 11 - CHU, T. F.; RUPNICK M. A.; KERKELA, R.; DALLABRIDA, S. M.; ZURAKOWSKI D.; NGUYEN, L.; WOULFE K.; PRAVDA, E.; CASSIOLA, F.; DESAI, J.; GEORGE, S.; MORGAN, J. A.; HARRIS, D. M.; ISMAIL, N. S.; CHEN, J.; SCHOEN, F. J.; VAN DEN ABEELE, A. D.; DEMETRI G. D.; FORCE, T.; CHEN, M. H. - **Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib.** *Lancet*, 370 (2007) 2011–2019.
- 12 - ZHU, X.; STERGIOPOULOS, K.; WU, S. - **Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: Systematic review and meta-analysis.** *Acta Oncol*, 48 (2009) 9–17. DOI: 10.1080/02841860802314720
- 13 - WU, S.; CHEN J. J.; KUDELKA, A.; LU, J.; ZHU, X. - **Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis.** *Lancet Oncol*, 9 (2008) 117–123. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70003-2
- 14 - RICHARDS, C. J.; JE, Y.; SCHUTZ, F. A. B.; HENG, D. Y. C.; DALLABRIDA, S. M.; MOSLEHI, J. J.; CHOUEIRI, T. K. - **Incidence and Risk of Congestive Heart Failure in Patients With Renal and Nonrenal Cell Carcinoma Treated With Sunitinib.** *J. Clin. Oncol.*, 29 (2011) 3450–3456. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.4309
- 15 - ESCUDIER, B.; EISEN, T.; STADLER, W. M.; SZCZYLIK, C.; OUDARD, S.; SIEBELS, M.; NEGRIER, S.; CHEVREAU, C.; SOLSKA, E.; DESAI, A. A.; ROLLAND, F.; DEMKOW, T.; HUTSON, T. E.; GORE, M.; FREEMAN, S.; SCHWARTZ, B.; SHAN, M.; SIMANTOV, R.; BUKOWSKI, R. M. - **Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma.** *N. Engl. J. Med.*, 356 (2007) 125-134.

- 16 - MACKEY, J. R.; CLEMONS, M.; CÔTÉ, M. A.; DELGADO, D.; DENT, S.; PATERSON, A.; PROVENCHER, L.; SAWYER, M. B.; VERMA, S. - **Cardiac management during adjuvant trastuzumab therapy: recommendations of the Canadian Trastuzumab Working Group.** *Curr. Oncol.*, 15 (2008) 24-35.
- 17 - CARDINALE, D.; SANDRI, M. T.; COLOMBO, A.; COLOMBO, N.; BOERI, M.; LAMANTIA, G.; CIVELLI, M.; PECCATORI, F.; MARTINELLI, G.; FIORENTINI, C.; CIPOLLA, C. M. - **Prognostic Value of Troponin I in Cardiac Risk Stratification of Cancer Patients Undergoing High-Dose Chemotherapy.** *Circulation*, 109 (2004) 2749-2754. DOI: 10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC
- 18 - AGEWALL, S.; GIANNITSIS, E.; JERNBERG, T.; KATUS, H. - **Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease.** *Eur. Heart J.*, 32 (2011) 404-11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq456
- 19 - CRISCITIELLO, C.; METZGER-FILHO, O.; SAINI, K. S.; DE CASTRO JR, G.; DIAZ, M.; LA GERCHE, A.; DE AZAMBUJA, E.; PICCART-GEBHART, M. J. - **Targeted therapies in breast cancer: are heart and vessels also being targeted?** *Breast Cancer Res.*, 14(209) (2012).
- 20 - REDFIELD, M. M.; RODEHEFFER, R. J.; JACOBSEN, S. J.; MAHONEY, D. W.; BAILEY, K. R.; BURNETT JR, J. C. - **Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community-based study.** *Circulation*, 109 (2004) 3176-3181. DOI: 10.1161/01.CIR.0000130845.38133.8F
- 21 - ANKER, S. D.; VON HAEHLING, S. - **Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview.** *Heart*, 90 (2004) 464-470. DOI: 10.1136/hrt.2002.007005
- 22 - FRANGOIANNIS, N. G. - **The immune system and cardiac repair.** *Pharmacol. Res.*, 58 (2008) 88-111. DOI:10.1016/j.phrs.2008.06.007
- 23 - SUTER, T. M.; EWER, M. S. - **Cancer drugs and the heart: importance and management.** *Eur. Heart J.*, 34 (2013) 1102-1111. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs181
- 24 - BOVELLI, D.; PLATANIOTIS, G.; ROILA, F. - **Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines.** *Ann. Oncol.*, 21(5) (2010) 277-282. DOI: 10.1093/annonc/mdq200

- 25 - SAIDI, A.; ALHARETHI, R. - **Management of Chemotherapy Induced Cardiomyopathy.** *Curr. Cardiol. Rev.*, 7 (2011) 245-249.
- 26 - HUNT, S. A.; ABRAHAM, W. T.; CHIN, M. H.; FELDMAN, A. M.; FRANCIS, G. S.; GANIATS, T. G.; JESSUP, M.; KONSTAM, M. A.; MANCINI, D. M.; MICHL, K.; OATES, J. A.; RAHKO, P. S.; SILVER, M. A.; STEVENSON, L. W.; YANCY, C. W.; ANTMAN, E. M.; SMITH JR, S. C.; ADAMS, C. D.; ANDERSON, J. L.; FAXON, D. P.; FUSTER, V.; HALPERIN, J. L.; HIRATZKA, L. F.; HUNT, S. A.; JACOBS, A. K.; NISHIMURA, R.; ORNATO, J. P.; PAGE, R. L.; RIEGEL, B. - **ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult.** *Circulation*, 112 (2005) 154-235. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.167586
- 27 - CARDINALE, D.; COLOMBO, A.; LAMANTIA, G.; COLOMBO, N.; CIVELLI, M.; DE GIACOMI, G.; RUBINO, M.; VEGLIA, F.; FIORENTINI, C.; CIPOLLA, C. M. - **Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy.** *J. Am. Coll. Cardiol.*, 55 (2010) 213–220. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.095